Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Der Einfluß von Harnstoff auf den Kohlenhydratabbau

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Georg Schüttemeyer
aus Rheine i. W.

1934
Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Der Einfluß von Harnstoff auf den Kohlenhydratabbau.

Zahlreiche Untersuchungen H a a r m a n n's und seiner Mitarbeiter, die einzelne Vorgänge des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Einwirkungen zum Gegenstande hatten, haben gezeigt, daß sowohl in physiologischer wie in pharmakologischer Beziehung gewisse allgemeingültige Gesetzmäßigkeiten sich ergeben, daß aber sowohl verschiedene Tierarten und verschiedene Tiere gleicher Art als auch die einzelnen Organe des gleichen Tieres untereinander sich sowohl hinsichtlich ihres physiologischen Verhaltens als auch ihrer Beeinflußbarkeit zumindesten in quantitativer Hinsicht weitgehend unterscheiden. Diese Unterschiede kommen bei der Einwirkung von körperfremden chemischen Stoffen vor allem darin zum Ausdruck, daß die Empfindlichkeitsunterschiede verschiedenen Giftkonzentrationen gegenüber sehr groß sind. Das heißt, daß bei Untersuchung der Einwirkung von Konzentrationsreihen unter Umständen fördernde oder hemmende Einflüsse zwar in gleicher Folge auftreten, daß aber die jeweils gefundenen stärksten Hemmungen oder Förderungen in den Einzelfällen bei ganz verschiedenen Konzentrationen auftreten können. Hier handelt es sich also um quantitative Unterschiede, die bei verschiedenen Tieren der gleichen Art zu finden sind, die also von der individuellen Reaktionsweise abhängig sind. Daß überdies verschiedene Tierarten sich nicht nur in quantitativer Hinsicht verschieden verhalten können, läßt sich damit erklären, daß der Ablauf der Intermediärreaktionen in gewissem Umfange artbedingt ist.

Zur Klärung dieser individuellen Verschiedenheiten mußte damit gerechnet werden, daß der Ablauf von Fermentreaktionen ganz allgemein durch die Eigenart des Substrats und durch seine chemische Zusammensetzung bestimmt wird. Dies sind also konstitutionelle oder allgemeine Momente, die von Tier zu Tier verschieden sein können. Darauf gerichtete Untersuchungen haben an einem Beispiel gezeigt, daß die innere Sekretion von

entscheidender Bedeutung sein kann: in einer Reihe von Untersuchungen (Dickel[1]), Wulff[2])) ist der Einfluß von Thyroxin nachgewiesen worden, der sich an einzelnen Vorgängen gerade bei den allerstärksten Verdünnungen (bis 10^{-20}) nachweisen läßt und der jedenfalls in den Konzentrationsbereichen, in denen physiologische Unterschiede zwischen verschiedenen Tieren erwartet werden dürfen, deutliche Abweichungen geben muß. Von ähnlicher Bedeutung scheint das Insulin zu sein. Andere Abweichungen ergaben sich bei der Untersuchung junger und älterer Tiere (Schönfelder[3])). Daß auch der Ernährungszustand von Einfluß sein kann, haben Versuche von Weickert-Meyer[4]) gezeigt. Diese Versuche leiten über zu der Frage, wieweit einzelne Abbauvorgänge durch das Vorhandensein anderen Nährmaterials beeinflußt werden können. Auch hier liegen bereits Einzelbeobachtungen vor, in denen der gleichzeitige Zusatz von Glykogen und Glukose Gegenstand der Untersuchung war.[5]) Sowohl in physiologischer Hinsicht als auch bei der Beeinflussung durch Gifte hat sich ergeben, daß die intermediären Vorgänge des Kohlenhydratstoffwechsels in weitem Umfange beeinflußt werden durch die Gegenwart verschiedener Glukosekonzentrationen. Beispielsweise ist das Optimum der Milchsäurebildung an Muskelgewebe bei einer mittleren Glukosekonzentration von 0,1 %, während höhere „Blutzuckerwerte" die Milchsäurebildung hemmen; am Herzmuskel dagegen wird die Milchsäurebildung von steigenden Zuckerkonzentrationen gefördert. Daß auch andere körpereigene Stoffe von Einfluß auf die Vorgänge des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels sind, ist in weiteren Untersuchungen für verschiedene Gallensäuren gezeigt worden. Das gleiche gilt für Abänderungen des Gehalts an Erdalkalien (Strickling[6]) und Meyer[7])). Und schließlich liegen einige Beobachtungen vor, die darauf hinweisen, daß auch Eiweißabbaustoffe den Intermediärstoffwechsel beeinflussen können. Dies gilt zunächst für Guanidin und Kreatin und die Dehydrierung einiger Kohlenhydrate, aber auch Harnstoff zeigte dabei eine, wenn auch geringe, Einwirkung (Bredenbrock[8])).

[1]) Dickel: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.
[2]) Wulff: ebenda 1933.
[3]) Schönfelder: unveröffentlicht.
[4]) Weickert-Meyer: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
[5]) G. Franz: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[6]) Strickling: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[7]) K. Meyer: ebenda 1934.
[8]) Bredenbrock: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung im Rahmen dieser Fragestellung den Ablauf einiger Vorgänge des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels bei verschiedenen Harnstoffkonzentrationen zu prüfen.

Methodik.

Es handelt sich um die Untersuchung der Milchsäurebildung in Gewebebrei bei Zusatz von Kohlenhydraten oder bei Zusatz von Glukose, Glykogen bzw. Stärke und zwar unter anaeroben Bedingungen und teils bei Gegenwart von Sauerstoff. Die Versuchsanordnung war die von Haarmann[9]) beschriebene. Die Milchsäure wurde direkt bestimmt nach der Methode von Friedemann, Cotonio und Shaffer. Für die Kohlenhydratbestimmung wurde die Reduktionsprobe nach Bertram angewandt. Die Methylglyoxalbestimmung erfolgte jodometrisch durch Titration nach Fischler.

Tabelle 1

Skelettmuskel (Rind)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		Gesamtkohlenhydrate mg %	
	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum
direkt	357	357	820	820
direkt (Glykogen)	357	357	1960	1960
Nullversuch	405 (+ 48)	690 (+ 333)	704 (— 116)	352 (— 768)
Glykogen	423 (+ 66)	771 (+ 414)	1860 (— 100)	1196 (— 764)
Glykogen + Harnstoff 0,033 %	372 (+ 15)	768 (+ 411)	1740 (— 220)	954 (— 1006)
+ Harnstoff 0,1 %	396 (+ 39)	807 (+ 450)	1824 (— 136)	1200 (— 760)
+ Harnstoff 0,33 %	402 (+ 45)	792 (+ 435)	1710 (— 250)	1516 (— 444)
+ Harnstoff 1 %	381 (+ 24)	768 (+ 411)	1700 (— 260)	1334 (— 626)
+ Harnstoff 3,3 %	378 (+ 21)	882 (+ 552)	1670 (— 290)	1090 (— 870)

Die eingeklammerten Zahlen geben die Differenz zu den direkten Versuchen an.

[9]) W. Haarmann: Biochemische Zeitschr. 255, 103, 125, 142, 1932.

Versuchsserie 1. (Tabelle 1).

Die Milchsäurebildung bei Glykogenzusatz ist unter Sauerstoff bei allen Harnstoffkonzentrationen gehemmt [10]). Die stärkste Hemmung findet sich bei den niedrigsten und höchsten Konzentrationen und beträgt fast 60%. Bei den mittleren Konzentrationen bei 0,3% Harnstoff ist der Milchsäurewert ca. 25% unter dem Normalwert. Im Vakuum wird die Milchsäurebildung leicht erhöht, am stärksten durch die höchste Harnstoffkonzentration. Die Abnahme der Gesamtkohlenhydrate bei Sauerstoffgegenwart ist bei allen Konzentrationen gesteigert, am geringsten bei 0,1%, am höchsten bei 0,3%. Ganz anders ist die Konzentrationsabhängigkeit im Vakuum, wo die höchste und die niedrigste Konzentration erhebliche Vermehrung des Kohlenhydratabbaus hervorrufen, ohne daß eine entsprechend größere Menge Milchsäure auftritt. Die mittlere Harnstoffkonzentration von 0,3% hemmt den Kohlenhydratabbau gegenüber dem Normalversuch um etwa $^1/_3$. In jedem Falle ist der Anteil der Kohlenhydrate, der als Milchsäure wiedererscheint, sehr erheblich geringer als ohne Harnstoffzusatz. Im Normalversuch erscheinen $^2/_3$ der verschwundenen Kohlenhydrate als Milchsäure, bei Harnstoffgegenwart z. T. nur 10—15%. Die gesamte Kohlenhydratabnahme entspricht dabei der im Vakuum gebildeten Milchsäure. Diese mittlere Konzentration hemmt also den anaeroben Kohlenhydratabbau zu anderen Endprodukten vollständig.

Tabelle 2

Skelettmuskel (Rind)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		Gesamtkohlenhydrate mg %	
	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum
direkt	378	378	930	930
direkt (Glykogen)	378	378	2080	2080
Nullversuch	437 (+ 59)	841 (+ 463)	855 (— 75)	426 (— 404)
Glykogen	483 (+ 105)	900 (+ 522)	1570 (— 510)	1236 (— 744)
Glykogen + Harnstoff 0,033 %	483 (+ 105)	915 (+ 537)	1690 (— 390)	1140 (— 940)
+ Harnstoff 0,1 %	498 (+ 120)	858 (+ 418)	1540 (— 540)	1255 (— 825)
+ Harnstoff 0,33 %	495 (+ 117)	879 (+ 501)	1570 (— 510)	1255 (— 825)
+ Harnstoff 1 %	546 (+ 168)	912 (+ 534)	1440 (— 640)	1130 (— 950)
+ Harnstoff 3,3 %	519 (+ 141)	924 (+ 546)	1640 (— 440)	1056 (— 1034)

[10]) Ueber die Milchsäurebildung bei Sauerstoffgegenwart liegen Versuche von Haarmann vor, die demnächst veröffentlicht werden. Vgl. dazu A. Hahn u. Fischbach: Zeitschr. f. Biol. 89, 149, 1930.

Versuchsserie 2. (Tabelle 2).

Die Ergebnisse weichen durchaus von denen des ersten Versuchs ab. Bei Sauerstoffgegenwart, ebenso wie im Vakuum, ist die Milchsäurebildung zwar deutlich durch den Harnstoffzusatz verändert und zwar bei den hohen Konzentrationen gesteigert. Aber die Ausschläge sind wesentlich geringer als im ersten Versuch. Die Abnahme der Gesamtkohlenhydrate ist bei Sauerstoffgegenwart bei niedrigsten und höchsten Harnstoffkonzentrationen stark herabgesetzt, bei den mittleren Konzentrationen leicht erhöht. Während im Normalversuch nur $^1/_8$ der Kohlenhydratabnahme als Milchsäure wiedergefunden wird, wird der Anteil durch Harnstoff im Gegensatz zum ersten Versuch erhöht. Im Vakuum ist die Kohlenhydratabnahme stets gegen die Norm gesteigert und der als Milchsäure wiedererscheinende Anteil ist deutlich geringer als im Normalversuch.

Tabelle 3

Skelettmuskel (Kaninchen)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		Gesamtkohlenhydrat mg %	
	Vakuum			
direkt	615		398	
direkt (Glykogen)	615		1402	
Nullversuch	744		253	
		(+ 129)		(— 143)
Glykogen	1320		584	
		(+ 715)		(— 818)
Glykogen	1272		475	
+ Harnstoff 0,033%		(+ 657)		(— 927)
+ Harnstoff 0,1%	1308		525	
		(+ 693)		(— 877)
+ Harnstoff 0,33%	1326		525	
		(+ 711)		(— 877)
+ Harnstoff 1%	1332		595	
		(+ 717)		(— 807)
+ Harnstoff 3,3%	1236		614	
		(+ 621)		(— 788)

Versuchsserie 3. (Tabelle 3).

Die Milchsäurebildung bei Glykogenzusatz beim Kaninchenmuskel ist im Vakuum bei Harnstoffzusatz wenig verändert. Die mittleren Konzentrationen entsprechen dem Normalversuch, während die höchsten und niedrigsten Konzentrationen unter der Norm liegen. Die Gesamtkohlenhydratabnahme ist bei den niedrigsten Konzentrationen erhöht und sinkt gleichmäßig bis zur höchsten Konzentration unter den Normalversuch. Die Steigerung der

Kohlenhydratzunahme führt nicht nur zu keiner Vermehrung der Milchsäure, sondern umgekehrt zu einer Abnahme. Es wird also der Kohlenhydratabbau, der nicht zur Milchsäurebildung führt, durch den Harnstoffzusatz angeregt.

Versuchsserie 4. (Tabelle 4).

Die Milchsäurebildung ohne Zusatz erfährt durch die Harnstoffkonzentration eine Hemmung und zwar tritt bei der schwächsten Konzentration ein anaerober Milchsäureschwund ein. Der Milchsäurewert des Normalversuches wird bei keiner Harnstoffkonzentration erreicht. Zusatz von Stärke läßt erkennen, daß die niedrigste Konzentration eine Steigerung der Milchsäurebildung fast um das doppelte bewirkt und daß mit ansteigenden Konzentrationen allmählich die Förderung der Milchsäurebildung aufhört, die bei höchsten Konzentrationen unter den Normalversuch sinkt.

Tabelle 4

Skelettmuskel (Kaninchen)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %			
	Vakuum			
	ohne		mit Stärke	
direkt	768		768	
Kontrollversuch	822	(+ 54)	981	(+ 213)
Harnstoff 0,033%	756	(— 12)	1266	(+ 498)
Harnstoff 0,1%	735	(— 33)	1044	(+ 276)
Harnstoff 0,33%	798	(+ 30)	1062	(+ 294)
Harnstoff 1%	774	(+ 6)	972	(+ 204)
Harnstoff 3,3%	816	(+ 48)	948	(+ 180)

Versuchsserie 5. (Tabelle 5).

Der Vergleich von Versuch 4 und 5 zeigt, daß sich das gleiche Organ, der Kaninchenmuskel, verschieden verhalten kann. Während im 4. Versuch die Milchsäurebildung im Vakuum ohne Zusatz und bei Stärkezusatz bei den verschiedenen Harnstoffkonzentrationen so verhielt, daß ohne Zusatz eine mit fallender Konzentration deutlicher werdende Hemmung und bei Stärkezusatz bei fallender Konzentration eine Steigerung der Milchsäurebildung eintrat, zeigt der Versuch 5 in beiden Fällen den umgekehrten Verlauf.

Tabelle 5

Skelettmuskel (Kaninchen)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %
	Vakuum
direkt	678
Nullversuch	789
Harnstoff 0,033%	819
„ 0,1%	816
„ 0,33%	837
„ 1%	756
„ 3,3%	762
Glykogen	1089
Glykogen + Harnstoff 0,033%	1092
„ „ 0,1%	1092
„ „ 0,33%	1080
„ „ 1%	1116
„ „ 3,3%	1110

Tabelle 6

Herz (Rind)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		Gesamtkohlenhydrate mg %	
	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum
direkt	450	450	2320	2320
direkt Glukose 0,4%	450	450	2320	2320
Nullversuch	490 (+ 40)	495 (+ 45)	—	—
Glukose	564 (+ 114)	516 (+ 66)	1880 (— 440)	1940 (— 380)
Glukose + Harnstoff 0,033%	588 (+ 138)	453 (+ 3)	1925 (— 395)	2100 (— 220)
+ Harnstoff 0,1%	552 (+'102)	471 (+ 21)	1940 (— 380)	2260 (— 60)
+ Harnstoff 0,33%	579 (+ 129)	471 (+ 21)	1920 (— 400)	2070 (— 250)
+ Harnstoff 1%	561 (+ 111)	534 (+ 84)	1670 (— 56)	2140 (— 180)
+ Harnstoff 3,3%	561 (+ 111)	453 (+ 3)	1446 (— 874)	1720 (— 600)

Versuchsserie 6 u. 7. (Tabelle 6 u. 7).

In beiden Herzversuchen ist der Glukoseabbau bei Gegenwart von Sauerstoff und im Vakuum durch Harnstoff in hohen Konzentrationen erheblich gesteigert. Die Milchsäurebildung, die an sich bei Rinderherzen gering ist, wird durch Harnstoff nicht gesteigert.

Tabelle 7

Herz (Rind)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		Gesamtkohlenhydrate mg %	
	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum
direkt	468	468	492	492
direkt Glukose	468	468	2280	2280
Nullversuch	450 (— 18)	627 (+ 159)	338 (— 154)	310 (— 182)
Glukose	447 (— 21)	621 (+ 153)	1750 (— 530)	1930 (— 350)
Glukose + Harnstoff 0,033%	363 (— 105)	624 (+ 156)	1760 (— 520)	1910 (— 370)
+ Harnstoff 0,1%	450 (— 18)	615 (+ 147)	1770 (— 510)	1910 (— 370)
+ Harnstoff 0,33%	444 (— 24)	552 (+ 84)	1700 (— 580)	1940 (— 340)
+ Harnstoff 1%	438 (— 30)	648 (+ 180)	1590 (— 690)	1730 (— 550)
+ Harnstoff 3,3%	429 (— 39)	648 (+ 180)	1640 (— 640)	1680 (— 600)

Versuchsserie 8. (Tabelle 8).

Der Glukoseabbau im Hirn ist bei Harnstoffgegenwart unbedeutend verändert. Im Vakuum ist die Milchsäurebildung bei mittleren Konzentrationen etwas gesteigert und die Zuckerabnahme ist im ganzen größer.

Tabelle 8

Hirn (Rind)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		Gesamtkohlenhydrat mg %	
	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum
direkt	240	240	137	137
direkt Glukose 0,4%	240	240	1947	1947
Nullversuch	210	228	146	243
Glukose	360	336	1780	1850
Glukose				
+ Harnstoff 0,033%	372	300	1820	1790
+ Harnstoff 0,1%	344	372	1820	1790
+ Harnstoff 0,33%	360	420	1770	1770
+ Harnstoff 1%	408	366	1640	1780
+ Harnstoff 3,3%	324	342	1840	1800
	Milchsäurenachbildung mg %		Glukoseabnahme mg %	
Kontrolle (Glukose)	150	108	176	203
Harnstoff 0,033%	162	72	136	263
„ 0,1%	134	144	136	263
„ 0,33%	150	192	186	283
„ 1%	198	138	316	273
„ 3,3%	114	114	116	253

Versuchsserie 9. (Tabelle 9).

In der Leber tritt die Milchsäurebildung ganz zurück, sie ist vielmehr das Organ, in dem die Milchsäure verarbeitet wird. Diese Funktion tritt am besten in Erscheinung bei Laktatzusatz. Schon im Normalversuch ist sowohl bei Sauerstoffgegenwart der wohl großenteils oxydative Abbau neben der Resynthese maßgebend für den hohen Wert des Milchsäureschwundes. Der Harnstoff wirkt darauf namentlich in höheren Konzentrationen deutlich verschlechternd ein. Deutlicher tritt der Milchsäureschwund im Vakuum in Erscheinung, unter Bedingungen also, die eine Oxydation ausschließen. Hier zeigt sich nun sehr deutlich, daß Harnstoff auf diesen anaeroben Milchsäureschwund einen sehr erheblichen Einfluß hat: in starken Verdünnungen von 0.33% bis 0,033% ist die Menge der verschwundenen Milchsäure um mehr als das doppelte erhöht und erst bei hohen Konzentrationen, besonders bei 3,3%, ist der Milchsäureschwund herabgesetzt. Man wird also dem Harnstoff einen wesentlichen Einfluß auf die Milchsäureentgiftung beimessen müssen, wodurch auch einige der bisher erhobenen Befunde dem Verständnis näher gebracht werden, denn Milchsäureschwund und Milchsäurebildung wirken naturgemäß im Einzelfalle einander entgegen. (Vergleiche z. B. Versuchsreihe 4 bei der keine Milchsäure nachgebildet wurde, dafür aber der Milchsäureschwund in Erscheinung trat und Versuchsreihe 5, wo schon im Kontrollversuch die Milchsäurebildung deutlich wird.)

Tabelle 9

Leber (Rind)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %			
	O_2		Vakuum	
	ohne	mit Laktat	ohne	mit Laktat
direkt	159	1670	159	1670
direkt Laktat	159	1670	159	1670
Kontrollversuch	159 (+ —0)	1470 (— 200)	186 (+ 27)	1557 (— 113)
Harnstoff 0,033 %	126 (— 33)	1470 (— 200)	171 (+ 12)	1398 (— 272)
„ 0,1 %	132 (— 27)	1512 (— 158)	183 (+ 24)	1416 (— 254)
„ 0,33 %	150 (— 9)	1440 (— 230)	150 (— 9)	1446 (— 224)
„ 1 %	159 (+ —0)	1548 (— 122)	150 (— 9)	1572 (— 98)
„ 3,3 %	150 (— 9)	1548 (— 122)	168 (+ 9)	1620 (— 50)

Aus den bisherigen Versuchen läßt sich zunächst ableiten, daß der Harnstoff auf die Milchsäurebildung keinen sehr erheblichen Einfluß hat und daß die Unterschiede zwischen verschiedenen Organen verschiedener Tierarten hochgradig unterschiedlich sind. Klarer ist die stark von der Konzentration abhängige Einwirkung auf den anaeroben Milchsäureschwund. Ferner geht aus den Versuchen hervor, daß Harnstoff sehr erheblich den Kohlenhydratabbau beeinflußt. Dies kommt sowohl bei Sauerstoffgegenwart wie im Vakuum darin zum Ausdruck, daß zunächst die Gesamtmenge des abgebauten Kohlenhydrats von Harnstoffkonzentrationen abhängig ist und ferner darin, daß der prozentuale Anteil des verschwundenen Kohlenhydrats, der als Milchsäure wiedergefunden wird, stark durch verschiedene Harnstoffkonzentrationen beeinflußt wird. Wir müssen annehmen, daß der Kohlenhydratabbau bis zur Milchsäure über Methylglyoxal geht, das an sich im Zwischenstoffwechsel nicht bestehen bleibt. Es war also notwendig zu untersuchen, in welcher Weise die Gegenwart von Harnstoff den Abbau des zugesetzten Methylglyoxals verändert.

In den folgenden beiden Versuchsreihen wurde zu Skelettmuskulatur von Kaninchen und Rind Methylglyoxal zugesetzt und dann sowohl bei Sauerstoffgegenwart wie im Vakuum die gebildete Milchsäure und die Abnahme des Methylglyoxals quantitativ bestimmt.

Versuchsserie 10. (Tabelle 10a u. 10b).

Bei Sauerstoffgegenwart verschwindet im Rindsmuskel mehr Methylglyoxal als der gebildeten Milchsäure entspricht. Der Quotient unter Berücksichtigung der Molekulargewichte beträgt 0,71. Bei Harnstoffgegenwart bewirken die mittleren Konzentrationen sowohl eine Steigerung der Milchsäurenachbildung als der Methylglyoxalabnahme. Der Quotient bleibt annähernd der gleiche. Die Differenz ist hierbei unter der Annahme verständlich, daß ein Teil der Milchsäure für die Resynthese vorbereitet wird und daß ein anderer Teil oxydiert wird. Im Vakuum fallen diese Möglichkeiten weg. Im Normalversuch ist hier naturgemäß die Milchsäurebildung viel stärker, aber der auf Methylglyoxal entfallende Anteil der Milchsäure steht annähernd im gleichen Verhältnis zum verschwundenen Methylglyoxal wie unter Sauerstoffgegenwart. Es muß also auch anaerob Methylglyoxal abgebaut oder verändert werden, ohne daß daraus Milchsäure entsteht, oder es müßte dabei die aus dem Methylglyoxal entstandene Milchsäure anaerob zum Verschwinden gebracht werden. Harnstoff bewirkt hier eine Verminderung der wiedergefundenen Milchsäure, was mit der Steigerung des anaeroben Schwundes, wie er im Leberversuch gezeigt werden konnte, erklärt werden kann. Außerdem wird aber auch bei Harnstoffgegenwart die Methylglyoxalabnahme größer, sodaß im Vakuum der Quotient aus Milchsäurenachbildung und Methylglyoxalabnahme sich verkleinert.

Tabelle 10 a

Skelettmuskel (Rind)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		Methylglyoxal mg %	
	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum
direkt	486	486		
direkt Methylglyoxal	486	486	1388	1388
Nullversuch	504	666		
Methylglyoxal	1524	1716	243	324
Methylglyoxal + Harnstoff 0,033%	1566	1638	248	327
„ 0,1%	1662	1686	144	177
„ 0,33%	1632	1620	204	192
„ 1%	1458	1650	198	255
„ 3,3%	1536	1512	210	315

Versuchsserie 11. (Tabelle 11a u. 11b).

Am Kaninchenmuskel liegen die Verhältnisse insofern anders, als bei Sauerstoffgegenwart die Milchsäurenachbildung und die Methylglyoxalabnahme sich entsprechen. Der Quotient beträgt annähernd 1. Harnstoffgegenwart läßt die Milchsäure abnehmen und steigert die Methylglyoxalabnahme, sodaß der Quotient sich verringert. Im Vakuum zeigt der Kontrollversuch,

daß das verschwundene Methylglyoxal nicht als Milchsäure wiedergefunden wird. Der Quotient beträgt 0,86. Steigende Harnstoffkonzentrationen verringern sehr stark die Nachbildung der Milchsäure, ohne die Methylglyoxalabnahme zu beeinflussen. Daraus folgt ein Heruntergehen des Quotienten bis 0,52. Wenn auch hierbei eine Steigerung des anaeroben Milchsäureschwundes durch die Harnstoffwirkung mitsprechen kann, so dürfte diese wohl nicht ausreichen, um den Befund zu erklären. Wir müssen vielmehr annehmen, daß bei Harnstoffgegenwart ein größerer Anteil des Methylglyoxals auf einen anderen nicht zu Milchsäure führenden Abbauweg gebracht wird — eine Annahme, die sich bereits aus den anfangs besprochenen Versuchen ergeben hat, in denen der Kohlenhydratabbau durch Harnstoff gesteigert wurde, ohne daß es zu einer entsprechend vermehrten Milchsäurebildung kam.

Tabelle 10 b

Skelettmuskel (Rind)

Versuchsanordnung	Milchsäure-nachbildung		Methylglyoxal-abnahme		Milchs.-Nachbildung Methylglyoxalabnah.	
	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum
Methylglyoxal	1020	1050	1145	1064	0,71	0,79
Kontrollversuch (Methylglyoxal)						
+ Harnstoff 0,033%	1062	972	1140	1061	0,75	0,73
+ Harnstoff 0,1%	1158	1020	1244	1211	0,74	0,67
+ Harnstoff 0,33%	1128	954	1184	1196	0,76	0,64
+ Harnstoff 1%	954	984	1190	1133	0,64	0 69
+ Harnstoff 3,3%	1032	846	1178	1073	0,70	0,63

Tabelle 11 a

Skelettmuskel (Kaninchen)

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		Methylglyoxal mg %	
	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum
direkt	735	735		
direkt Methylglyoxal	735	735	684	684
Nullversuch	888	855		
Harnstoff 0,033%	840	879		
„ 0,1%	912	915		
„ 0,33%	882	918		
„ 1%	900	930		
„ 3 3%	921	936		
Methylglyoxal	1590	1530	117	57
+ Harnstoff 0,033%	1578	1542	114	57
+ Harnstoff 0,1%	1560	1536	66	57
+ Harnstoff 0,33%	1440	1428	78	63
+ Harnstoff 1%	1440	1326	99	63
+ Harnstoff 3,3%	1512	1410	111	69

Tabelle 11 b

Skelettmuskel (Kaninchen)

Versuchsanordnung	Milchsäure-nachbildung		Methylglyoxal-abnahme		Milchsäurebildung Methylglyoxalabnah.	
	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum	0_2	Vakuum
Kontrollversuch (Methylglyoxal)	702	675	567	627	0 99	0,86
+ Harnstoff 0,033%	732	663	570	627	1,03	0,84
+ Harnstoff 0,1%	648	621	618	627	0,84	0,79
+ Harnstoff 0,33%	558	510	606	621	0,73	0,65
+ Harnstoff 1%	540	396	585	621	0,74	0,52
+ Harnstoff 3,3%	591	476	573	615	0,83	0,61

Zusammenfassung.

Die Harnstoffwirkung erstreckt sich in erster Linie auf den anaeroben Milchsäureschwund, der, soweit er der Untersuchung zugänglich ist, deutlich gesteigert wird. Die zweite Wirkung besteht in einer Förderung des Kohlenhydratabbaus. Wie die Versuche unter anaeroben Bedingungen zeigen, bewirkt dabei der Harnstoff eine Kohlenhydratabnahme, ohne daß es zu einer entsprechenden Milchsäurevermehrung kommt. Es müssen also andere nicht reduzierende Abbauprodukte entstanden sein. Die Versuche, in denen Methylglyoxal als das wahrscheinliche Zwischenglied des Kohlenhydratabbaus dem Gewebe zugesetzt wurde, beweisen die Richtigkeit dieser Annahme. Es verschwindet unter der Harnstoffwirkung mehr Methylglyoxal, als der Milchsäurenachbildung entspricht. Es besteht die Möglichkeit, daß dabei die Milchsäurebildung aus Methylglyoxal durch einen entsprechend gesteigerten Milchsäureschwund überdeckt wird. Welche sonstige Möglichkeit für den Verbrauch des Methylglyoxals besteht, läßt sich noch nicht sagen.

Für die eingangs erörterte Fragestellung ergibt sich, daß auch die wechselnden Harnstoffkonzentrationen auf Grund der beschriebenen Einwirkungen für die starken individuellen Verschiedenheiten verantwortlich zu machen sind, wie sich bei allen Untersuchungen des Intermediärstoffwechsels gezeigt hat.

Lebenslauf.

Ich, Georg Schüttemeyer, wurde am 20. Mai 1909 als Sohn des Bürgermeisters Hubert Schüttemeyer in Rheine i. W. geboren. Ich besuchte die Vorschule und das Realgymnasium in meiner Heimatstadt und bestand im Frühjahr 1928 das Abitur. Dann studierte ich Medizin in Freiburg, München und Münster. Das Physikum bestand ich im Sommer 1930 und das medizinische Staatsexamen im Herbst 1933 in Münster i. Westf. Vom 15. November bis zum 1. Oktober 1934 war ich Medizinalpraktikant auf der inneren Abteilung des Mathias-Hospitals in Rheine und anschließend im Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.